临床研究

上皮性卵巢癌中ZEB2和C-myc蛋白的表达及临床意义

王庆海[1],蒋惠萍[1],邓晓洁[2],方唯意[2],郭遂群[1]
南方医科大学[1]第三附属医院妇产科,广东 广州 510630;[2]肿瘤研究所,广东 广州 510515

摘要:目的 探讨E盒锌指结合蛋白2(ZEB2)和原癌基因C-myc(C-myc)在上皮性卵巢癌组织(EOC)中的表达情况,并分析其表达与EOC病理特征和预后的相关性。**方法** 用免疫组化SP法检测191例EOC和13例正常卵巢组织中ZEB2和C-myc蛋白的表达,并分析ZEB2及C-myc蛋白的表达与肿瘤临床病理特征的相关性。**结果** EOC和正常卵巢组织中ZEB2蛋白的阳性表达率分别为49.2%(94/191)和30.8%(4/13),差异有统计学意义(P=0.007);C-myc蛋白的阳性表达率分别为53.9%(103/191)和15.4%(2/13),差异有统计学意义(P=0.001)。ZEB2蛋白的表达与EOC病理分型(P=0.003)、FIGO分期(P=0.028)、T分期(P=0.002)、淋巴结转移(P=0.04)有关。C-myc蛋白的表达与EOC中FIGO分期(P=0.035)、病理学分级(P=0.039)、T分期(P=0.002)有关。EOC组织中ZEB2与C-myc蛋白的表达有关联(R=0.358, P<0.001)。同时ZEB2及C-myc的共同表达在T分期和FIGO分期有关(P<0.001,P<0.008)。**结论** ZEB2和C-myc有助于促进EOC的发展、浸润和转移,两者联合检测有望成为EOC的早期诊断指标。

关键词:上皮性卵巢癌;E盒锌指结合蛋白2;原癌基因C-myc;免疫组织化学

Expressions of ZEB2 and C-myc in epithelial ovarian cancer and their clinical significance

WANG Qinghai[1], JIANG Huiping[1], DENG Xiaojie[2], FANG Weiyi[2], GUO Suiqun[1]
Department of Obstetrics and Gynecology, Third Affiliated Hospital[1], Cancer Research Institute[2], Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To investigate the expression patterns of ZEB2 and C-myc in epithelial ovarian cancer (EOC) and the associations between their expressions and the pathological features of EOC. **Method**s The expressions of ZEB2 and C-myc proteins were detected immunohistochemically in 191 cervical cancer tissues and 13 normal ovarian tissues. The relationship between ZEB2 and C-myc protein expressions and the clinicopathological features of EOC was evaluated. **Results** ZEB2 positive expression ratea in EOC tissues and normal ovarian tissues were 49.2% (94/191) and 30.8% (4/13), respectively (P=0.007), and C-myc positive expression rates in the two tissues were 53.9% (103/191) and 15.4% (2/13), respectively (P=0.001). A high expression of ZEB2 was positively correlated with the pathological type of the tumor (P=0.003), FIGO stage (P=0.028), T stage (P=0.002), and N stage (P=0.04), and a high expression of C-myc was positively correlated with FIGO stage (P=0.035), histological grade (P=0.039), and T stage (P=0.002). C-myc and ZEB2 expressions were positively correlated in EOC (P<0.001), and their co-expression in EOC was significantly correlated with T stage (R=0.358, P<0.001) and FIGO stage (P=0.008). **Conclusion** ZEB2 and C-myc can promote the progression, invasion and metastasis of EOC, and their combined detection may assist in early diagnosis of EOC.

Key words: epithelial ovarian cancer; ZEB2; C-myc; immunohistochemistry

上皮性卵巢癌(EOC)是女性生殖器常见的3大恶性肿瘤之一,患者5年生存率不足30%,已成为严重威胁全世界妇女生命和健康的主要肿瘤[1]。临床上因卵巢癌起病隐匿,缺乏典型的早期症状,约有70%的患者一经诊断已属晚期,并且研究表明约有70%的患者两年内会出现复发和转移[2-3],很难进行根治性手术。因此,EOC被认为是预后较差的妇科恶性肿瘤之一。上皮间质转化(EMT)的异常激活是肿瘤发生发展的重要因素,其特征是上皮细胞失去极性和接触抑制而获得间质表型,且细胞的侵袭和迁移能力增强[4-5]。研究发现,E盒锌指结合蛋白2(zinc finger E-box binding homeobox 2, ZEB2)通过与E-cadherin基因启动子的E盒结合,抑制E-cadherin的表达,诱导细胞发生上皮-间质转化,从而增强细胞的转移和侵袭能力[6]。ZEB2在许多恶性肿瘤组织中能够增强肿瘤细胞的侵袭、转移,如大肠癌[7]、胃癌[8]、乳癌[9]等,但目前ZEB2在EOC组织中的表达情况鲜有报道。原癌基因C-myc (cellular avian

收稿日期:2015-09-01
基金项目:广东省医学科学技术研究项目(WSTJJ20131218432929197808190026)
作者简介:王庆海,硕士研究生,E-mail: 541052829@qq.com;蒋惠萍,妇产科学博士,E-mail: 498603712@qq.com。王庆海、蒋惠萍共同为第一作者
通信作者:方唯意,教授,博士生导师,E-mail: fangweiyi1975@163.com;郭遂群,教授,硕士生导师,E-mail: guosq2006@126.com

myelocytoma virus, C-myc)与细胞生长调控、肿瘤发生及细胞凋亡密切相关[10-11]，其过度表达极有可能促进肿瘤的恶变、进展等过程 。目前，关于ZEB2与C-myc蛋白表达与EOC临床病理特征等相关性研究，国内外尚未见文献报道。本研究通过对191例EOC组织中ZEB2与C-myc表达水平进行检测，分析ZEB2与C-myc之间的关系，并探讨它们与EOC侵袭、转移以及临床病理特征之间的关系。

1 材料和方法

1.1 临床资料

选取2008年9月~2015年1月南方医科大学第三附属医院病理科存档石蜡包埋卵巢组织标本204例，其中正常卵巢组织13例、EOC组织191例（浆液性腺癌159例，粘液性腺癌32例），均经病理学证实。191例EOC患者年龄在22~81岁之间，其中≥47岁182例，<47岁9例；根据国际FIGO临床分期标准：Ⅰ期137例，Ⅱ期28例，Ⅲ期17例，Ⅳ期9例。EOC T分期中T1期139例，T2期32例，T3期20例；无淋巴结转移173例，有淋巴结转移18例；无远处转移182例，有远处转移9例。所有患者术前均未行放疗、化疗、生物治疗。对照组为同期因非卵巢疾病接受手术治疗获得的正常卵巢标本，共13例正常卵巢组织。

1.2 主要试剂

小鼠抗人ZEB2单克隆抗体和小鼠抗人C-myc单克隆抗体均购自美国Abcam公司；SP试剂盒及DAB显色试剂盒购自北京中杉金桥生物公司。

1.3 免疫组织化学检测及结果判定

将蜡块制成4 μm厚切片，免疫组化操作步骤严格按试剂盒说明书进行，一抗均按1∶100稀释。以ZEB2与C-myc的阳性切片作为阳性对照，以PBS液代替一抗作为阴性对照。结果判定采用双盲法，同时由2位资深病理科医师独立观察每张切片后进行判定。判定标准采用半定量评分法，根据染色强度和阳性细胞百分比进行判定[12]。染色强度：无色为0分，淡黄色为1分，棕黄色为2分，棕褐色为3分；阳性细胞百分比：无阳性细胞为0分，1%~为1分，10%~为2分，50%~为3分，75%~为4分。2项评分乘积≤4为阴性，>4分为阳性。

1.4 统计学处理

实验数据采用SPSS 20.0软件进行实验数据分析。ZEB2和C-myc在EOC组织及正常卵巢组织的表达、各临床病理因素之间的相关性及相关关系均采用χ^2和Spearman等级相关检验，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ZEB2在EOC组织中的表达及其与临床病理因素

ZEB2蛋白主要分布于肿瘤细胞的胞质，也可出现细胞核的表达，呈淡黄色至棕褐色颗粒，在正常组织及卵巢癌组织阳性表达率分别为30.8%(4/13)和49.2%(94/191)，差异有统计学意义(P=0.007)。ZEB2表达与EOC的病理分型相关，在粘液性腺癌组比浆液性腺癌组中有更高的阳性表达率(75% *vs* 44%，P=0.003)；且表达与FIGO分期、T分期、淋巴结转移有关，在Ⅲ~Ⅳ期中比Ⅰ~Ⅱ期中有更高的阳性表达率(69.2% *vs* 46.1%，P=0.028)；在肿瘤T分期中阳性表达率T3>T2>T1(80% *vs* 62.5% *vs* 41.7%，P=0.002)；有淋巴结转移者阳性表达率高于无淋巴结转移者(46.8% *vs* 13.8%，P=0.04)；但与年龄、分化程度、远处转移等不相关(表1、2、图1A、B)。

2.2 C-myc在EOC组织中的表达及其与临床病理因素

C-myc蛋白主要定位于细胞核，也可出现细胞质的表达，呈棕褐色颗粒，在正常组织及EOC组织表达率分别为15.4%(2/13)和53.9%(103/191)，差异具有统计学意义(P=0.001)。C-myc基因的表达与EOC的分化程度相关，在低分化组比高分化癌组中有更高的阳性表达率(59.7% *vs* 43.3%，P=0.039)；且表达与EOC的FIGO分期、T相关，在Ⅲ~Ⅳ期中比Ⅰ~Ⅱ期有更高的阳性表达率(73.1% *vs* 51.0%，P=0.035)；在T分期的阳性表达率T3>T2>T1(80% *vs* 62.5% *vs* 48.2%，P=0.002)；但与年龄、病理分型、淋巴结转移、远处转移等不相关。(表1、2、图1C、D)。

2.3 ZEB2及C-myc的表达在EOC组织中的相互关系

ZEB2和C-myc在EOC中的表达经过Spearman相关性分析，两者呈正相关性（相关系数R=0.358，P<0.001）。同时ZEB2及C-myc的共同表达与T分期和FIGO分期有关(P<0.001，P<0.008，表3、4)。

2 讨论

ZEB2是ZEB转录因子家族的一员，ZEB2与ZEB家族的另一个成员ZEB1高度同源。ZEB2和ZEB1都参与脊椎动物的胚胎发育，并通过调控EMT过程而参与恶性肿瘤的发生和发展[13]。ZEB2能与E-cadherin编码基因的启动子上的E2盒的[CACCT(G)]结合，抑制E-cadherin的转录，诱导细胞发生EMT，增强细胞的侵袭转移能力[13]。已有研究证实其可促进膀胱癌、乳腺癌及鼻咽癌细胞的转移能力，且有研究表明其表达上调可独立预测头颈部癌的不良预后[14-17]。但目前其在EOC中的研究还十分有限，且机制并不很清楚。本研究结果显示：ZEB2蛋白主要定位于细胞质，EOC组织阳性表达率为49.2%高于正常卵巢组织30.8%，差异具有统计学意义，这与Cai[18]报道ZEB2在肝癌组织中的阳性表达率相一致。而且随着肿瘤T分级的升高，ZEB2的阳性表达率也随之增高；EOC组织中有淋巴结转移者的ZEB2阳性表达率远高于无淋巴转移者，表明ZEB2表达对EOC的淋巴结转移起着促进的作用，这与以往研

表1 191例EOC组织中ZEB2及C-myc的表达与临床病理因素的关系

Tab.1 Correlation of ZEB2 and C-myc with clinicopathologic indexes in 191 patients with EOC

Variables	ZEB2 (%)				C-myc (%)			
	n	Negative	Positive	*P*	*n*	Negative	Positive	*P*
Age								
<47 years	138	72(52.2)	66(47.8)	0.697	138	67(48.6)	71(51.4)	0.268
⩾47 years	53	25(47.2)	28(52.8)		53	21(39.6)	32(60.4)	
Pathological type								
Serous	159	89(56.0)	70(44.0)	0.003	159	71(44.7)	88(55.3)	0.417
Mucinous	32	8(25.0)	24(75.0)		32	17(53.1)	15(46.9)	
Histological grading								
G1/1-2	67	36(53.7)	31(46.3)	0.549	67	38(56.7)	29(43.3)	0.039
G2/G3	124	61(49.2)	63(50.8)		124	50(40.3)	74(59.7)	
FIGO stage								
I-II	165	89(53.9)	76(46.1)	0.028	165	81(49.0)	84(51.0)	0.035
III-IV	26	8(30.8)	18(69.2)		26	7(26.9)	19(73.1)	
T stage								
T1	139	81(58.3)	58(41.7)	0.002	139	72(51.8)	67(48.2)	0.002
T2	32	12(37.5)	20(62.5)		32	12(37.5)	20(62.5)	
T3	20	4(20.0)	16(80.0)		20	4(20.0)	16(80.0)	
N stage								
N0	173	92(53.2)	81(46.8)		173	83(47.8)	90(52.2)	0.102
N1	18	5(5.2)	13(13.8)		18	5(27.8)	13(72.2)	
M stage								
M0	182	94(51.6)	88(48.4)	0.673	182	86(47.3)	96(52.7)	0.074
M1	9	3(33.3)	6(66.7)		9	2(22.2)	7(77.8)	

表2 EOC和正常卵巢组织中ZEB2及C-myc的表达

Tab.2 ZEB2 and C-myc protein expression in the ovarian and EOC tissues

Tisswe	ZEB2 (%)				C-myc (%)			
	n	Negative	Positive	*P*	*n*	Negative	Positive	*P*
Tumor	191	97(50.8)	94(49.2)	0.007	191	88(46.1)	103(53.9)	0.001
Normal	13	9(69.2)	4(30.8)		13	11(84.6)	2(15.4)	

究结果一致[8]。ZEB2在FIGO分期中Ⅲ~Ⅳ期阳性表达率为69.2%，在Ⅰ~Ⅱ期中为46.1%，差异有统计学意义，与Huang等[19]观点一致。综合这些结果说明，ZEB2作为转录因子，其高表达与EOC转移、肿瘤TNM分期确切有关，ZEB2表达越高TNM分期越高，淋巴结转移的可能性也越高。ZEB2作为促基因在肿瘤转移中发挥作用，它可能成为评价EOC发展、转移的一个有价值的指标。

原癌基因C-myc为序列特异性转录因子，该基因定位于染色体8q34，编码磷酸化蛋白。C-myc编码蛋白具有促进DNA复制，调节细胞周期、细胞增殖及分化等功能[20]。其表达与细胞生长调控、肿瘤发生及细胞凋亡有密切关系[10-11]。C-myc过度表达能够诱导细胞由静止期进入分裂周期，促进细胞的增殖从而导致肿瘤的发生[21-22]。在乳腺癌中C-myc癌基因的扩增率约30%，对其复发及生存期有较好的预测作用[23]。另外在乳腺癌研究中发现C-myc的表达与乳腺癌的病理分级、病理分型及淋巴结转移密切相关，是乳腺癌重要的独立预后因子[24]。本研究结果显示C-myc蛋白主要定位于细胞核，呈棕褐色颗粒。EOC组织中表达率为53.9%高于正常卵巢组织15.4%，差异具有统计学意义。C-myc在FIGO分期中Ⅲ~Ⅳ期的阳性表达率为73.1%，在Ⅰ~Ⅱ期为51.0%，差异具有统计学意义，与Sawant等[25]观点一致。而且还发现其表达与卵巢癌的分化程度、T分期有关(*P*<

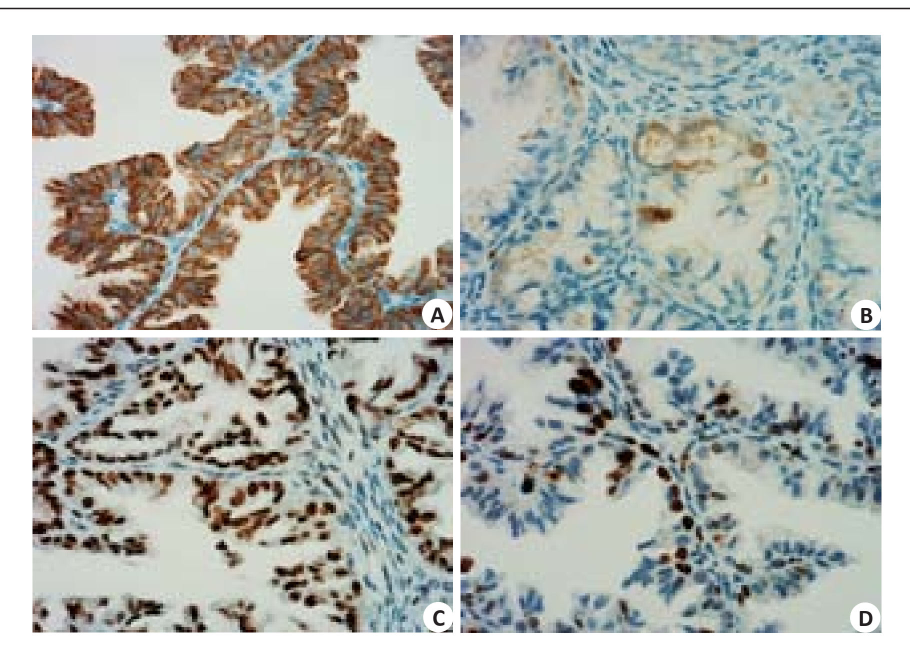


图1 ZEB2蛋白在EOC组织的细胞质中表达及C-myc蛋白在EOC组织的细胞核中表达
Fig.1 ZEB2 (*A, B*) and C-myc (*C, D*) protein expressions in cellular cytoplasm of EOC tissues (Original magnification: ×400). *A, C*: High expressions; *B, D*: Low expression.

表3 EOC组织中ZEB2及C-myc的表达之间的相互关系
Tab.3 Correlation between the expression of C-myc and ZEB2 in EOC

ZEB2	*n*	C-myc (%)		*r*	*P*
		Negative	Positive		
Negative	97	57(58.8)	40(41.2)	0.358	<0.001
Positive	94	31(33.0)	63(67.0)		

0.05),但与年龄、病理分型、淋巴结转移、远处转移等不相关。由此看出C-myc的高表达与EOC肿瘤TNM分期、分化程度及T分期确切有关,C-myc表达越高肿瘤分化程度越低,T分期越高,其同样有望成为评价EOC分期及T分级的一个有价值的指标。

目前,对ZEB2和C-myc在EOC中的浸润、转移及临床病理中表达中的相互关系的研究国内外尚未见文献报道。C-myc影响着细胞的生长、分化、凋亡和细胞周期的进程[26],其异常表达在癌变过程中是较早出现的分子改变,与肿瘤的启动及癌性增生有着密切的关系[27]。C-myc对细胞具有双重作用,既可刺激细胞增殖,亦可促进细胞凋亡。C-myc是刺激细胞增殖还是促进细胞凋亡受到多种因素的影响,包括基因、细胞因子、寡核苷酸、多种蛋白、蛋白酶体抑制剂、miRNA以及C-myc自身因素等等[28-29]。本研究对191例EOC组织中的ZEB2和C-myc表达进项了检测,发现ZEB2与C-myc蛋白表达的共阴性率为58.8%(57/97),共阳性率为67.0%(63/94),两者表达具有正相关性(相关系数R=0.358,$P<$0.001),其在EOC发生、进展中可能具有协同作用。ZEB2和C-myc在T分期中两者共同表达具有较好相关

表4 EOC中ZEB2及C-myc的共同表达之间的相互关系
Tab.4 Co-expression of the two proteins in EOC

Variables	ZEB2& C-myc (%)			
	n	Negative	Positive	*P*
Age				
<47	84	41(48.8)	43(51.2)	0.899
≧47	36	16(44.4)	20(55.6)	
Pathological type				
Serous	109	50(45.9)	59(54.1)	0.954
Mucinous	11	7(63.6)	4(36.4)	
Histological Grading				
G1/1-2	48	28(58.3)	20(41.7)	0.052
G2/3	72	29(40.3)	43(59.7)	
FIGO stage				
I-II	103	54(52.4)	49(47.6)	0.008
III-IV	17	3(17.6)	14(82.4)	
T stage				
T1	86	51(59.3)	35(40.7)	<0.001
T2	20	5(25.0)	15(75.0)	
T3	14	1(7.1)	13(92.9)	
N stage				
N0	112	55(49.1)	57(50.9)	0.053
N1	8	2(25.0)	6(75.0)	
M stage				
M0	116	56(48.3)	60(51.7)	0.673
M1	4	1(25.0)	3(75.0)	

性(P<0.001),并且在EOC早期即有较高的阳性表达率(40.7%,35/86)。同时我们发现两者在肿瘤FIGO分期中的共同表达率具有较明显的相关性(P=0.008),并且

随着肿瘤分期越高,两者的共同表达阳性率越高(Ⅲ~Ⅳ *vs* Ⅰ~Ⅱ 82.4% *vs* 47.6%),但与年龄、病理分型、T分级、远处转移无明显相关性。

目前,关于ZEB2和C-myc在EOC的增殖、侵袭、转移的研究仍然缺少丰富的实验和临床资料,本实验首次探索了二者之间在EOC临床病理表达的的联系,观察分析两者在EOC组织中的表达情况,研究发现两者的表达在EOC中具有协同性,对EOC的发生、发展起重要作用,肿瘤TNM分期越高,其表达一致性越高,并且在EOC早期两者具有较高的共同表达阳性率,故两者联合检测有望成为EOC早期诊断的重要指标。

参考文献:

[1] Wang B, Liu SZ, Zheng RS, et al. Time trends of ovarian cancer incidence in China[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(1): 191-3.

[2] Vergote I. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 363(10): 943-53.

[3] 孙 艳, 底建敏, 陈春宁. Survivin反义寡核苷酸对人卵巢癌细胞裸鼠腹腔移植瘤生长的影响与机制[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(8): 1211-4, 1221.

[4] Mazda M, Nishi K, Naito Y, et al. E-cadherin is transcriptionally activated via suppression of ZEB1 transcriptional repressor by small RNA-mediated gene silencing[J]. PLoS One, 2011, 6(12): e28688.

[5] 俞 岚, 周 蕾, 武世伍, 等. 上皮性卵巢癌中CD133与EMT相关因子表达的关系[J]. 南方医科大学学报, 2015(9): 1297-302.

[6] Vandewalle CV, Berx G. The role of the ZEB family of transcription factors in development and disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2009, 66 (5): 773-87.

[7] Kahlert C, Lahes S, Radhakrishnan P, et al. Overexpression of ZEB2 at the invasion front of colorectal cancer is an Independent prognostic marker and regulates tumor invasion *in vitro*[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(24): 7654-63.

[8] Okugawa Y, Inoue Y, Tanaka K, et al. Smad interacting protein 1 (SIP1) is associated with peritoneal carcinomatosis in intestinal type gastric cancer[J]. Clin Exp Metastasis, 2013, 30(4): 417-29.

[9] Karihtala P, Auvinen P, Kauppila S, et al. Vimentin, zeb1 and sip1 are up-regulated in triple-negative and basal-like breast cancers: association with an aggressive tumour phenotype[J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 138(1): 81-90.

[10] Cole MD, Mcmahon SB. The Myc oncoprotein: a critical evaluation of transactivation and target gene regulation[J]. Oncogene, 1999, 18 (19): 2916-24.

[11] Hemann MT, Bric A, Teruya-Feldstein J, et al. Evasion of the p53 tumour surveillance network by tumour-derived MYC mutants[J]. Nature, 2005, 436(752): 807-11.

[12] Pecina-Slaus PN. Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells[J]. Cancer Cell Int, 2003, 3(1): 17.

[13] Gheldof A, Hulpiau P, Van Roy F, et al. Evolutionary functional analysis and molecular regulation of the ZEB transcription factors [J]. Cell Mol Life Sci, 2012, 69(15): 2527-41.

[14] Miura N, Yano T, Shoji F, et al. Clinicopathological significance of Sip1-associated epithelial mesenchymal transition in non-small cell lung cancer progression [J]. Anticancer Res, 2009, 29(10): 4099-106.

[15] Yu C, Chen L, Yie L, et al. Targeting FoxM1 inhibits proliferation, invasion and migration of nasopharyngeal carcinoma through the epithelial-to-mesenchymal transition pathway[J]. Oncol Rep, 2015, 33(5): 2402-10.

[16] Cappellesso R, Marioni G, Crescenzi M, et al. The prognostic role of the epithelial-mesenchymal transition markers E-cadherin and Slug in laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Histopathology, 2015, 67(4): 491-500.

[17] Liu B, Miyake H, Nishikawa M, et al. Expression profile of epithelial-mesenchymal transition markers in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: correlation with intravesical recurrence following transurethral resection[J]. Urol Oncol, 2015, 33(3): 110.e11-8.

[18] Cai MY, Luo RZ, Chen JW, et al. Overexpression of ZEB2 in peritumoral liver tissue correlates with favorable survival after curative resection of hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e32838.

[19] Huang N, Wu Z, Lin L, et al. MiR-338-3p inhibits epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells by targeting ZEB2 and MACC1/Met/Akt signaling [J]. Oncotarget, 2015, 6(17): 15222-34.

[20] Amati B. Integrating Myc and TGF-beta signalling in cell-cycle control[J]. Nat Cell Biol, 2001, 3(5): E112-3.

[21] White RA, Adkison LR, Dowler LL, et al. Chromosomal localization of the human gene encoding c-myc promoter-binding protein (MPB1) to chromosome 1p35-pter [J]. Genomics, 1997, 39(3): 406-8.

[22] 郑 玮, 郑克鸿, 钟 林, 等. 结直肠癌中Runx3和C-myc基因的表达[J]. 南方医科大学学报, 2014(7): 1042-7.

[23] Shanmugham R, Gopalan R, Shanthi P, et al. Tumour angiogenesis and C-myc expression in breast carcinomas [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2004, 47(3): 340-2.

[24] 赵云霞, 龚晓萌, 崔芳芹, 等. 乳腺癌中PTEN、Rb、C-myc的异常表达及其临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(12): 2531-3.

[25] Sawant S. Prognostic role of Oct4, CD44 and c-Myc in radio-chemo-resistant oral cancer patients and their tumourigenic potential in immunodeficient mice[Z], 2015.

[26] Wulczyn FG, Smirnova L, Rybak A, et al. Post-transcriptional regulation of the let-7 microRNA during neural cell specification [J]. FASEB J, 2007, 21(2): 415-26.

[27] Ibarra I, Erlich Y, Muthuswamy SK, et al. A role for microRNAs in maintenance of mouse mammary epithelial progenitor cells [J]. Genes Dev, 2007, 21(24): 3238-43.

[28] Schulman BR, Slack FJ. Reciprocal expression of lin-41 and the microRNAs let-7 and mir-125 during mouse embryogenesis [J]. Dev Dyn, 2005, 234(4): 1046-54.

[29] Johnson CD, Esquela-Kerscher A, Stefani G, et al. The let-7 microRNA represses cell proliferation pathways in human cells[J]. Cancer Res, 2007, 67(16): 7713-22.

(编辑:经 媛)